

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Androgel 16,2 mg/g gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un gram de gel conține testosteron 16,2 mg. O activare a pompei eliberează 1,25 g gel conținând 20,25 mg testosteron.

Excipient cu efect cunoscut: etanol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel

Gel transparent sau ușor opalescent, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Androgel 16,2 mg/g gel este indicat la adulți ca terapie de substituție cu testosteron pentru hipogonadismul masculin, în cazul în care deficitul de testosteron a fost confirmat prin caracteristici clinice și teste biochimice (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și bărbați vârstnici

Doza recomandată este gelul obținut prin două activări ale pompei (40,5 mg testosteron), aplicat o dată pe zi aproximativ la aceeași oră, preferabil dimineața. Doza zilnică trebuie ajustată de către medic în funcție de răspunsul clinic sau de laborator al fiecărui pacient, fără a depăși patru activări ale pompei sau 81 mg testosteron pe zi. Ajustarea dozelor trebuie realizată prin mărirea treptată a numărului de activări ale pompei cu gel.

Doza trebuie modificată pe baza concentrațiilor plasmatice de testosteron înregistrate dimineața, înainte de administrarea dozei. Concentrațiile plasmatice de testosteron la starea de echilibru se ating, de obicei, până în a doua zi de tratament cu acest medicament. Pentru a evalua necesitatea ajustării dozelor de testosteron, concentrațiile plasmatice de testosteron trebuie determinate dimineața, înainte de aplicarea medicamentului, după atingerea stării de echilibru. Concentrațiile plasmatice de testosteron trebuie evaluate periodic. Doza poate fi scăzută în cazul în care concentrațiile de testosteron din sânge se situează peste valorile dorite. În cazul în care concentrațiile sunt scăzute, doza

poate fi crescută treptat, până la administrarea zilnică a 81 mg de testosteron (patru activări ale pompei) pe zi.

Tratamentul trebuie oprit în cazul în care concentrațiile plasmatiche de testosteron depășesc constant intervalul normal la doza zilnică cea mai scăzută de 20,25 mg (1,25 g gel, echivalent cu o activare a pompei) sau dacă nu pot fi obținute concentrații plasmatiche de testosteron cuprinse în intervalul normal cu doza maximă de 81 mg (5 g gel, echivalent cu patru activări ale pompei).

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Vă rugăm să consultați pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și la adolescenții de sex masculin cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare transdermică.

Aplicarea trebuie efectuată de către pacient, pe pielea curată, uscată, sănătoasă, pe partea superioară a ambilor umeri și a ambelor brațe.

Gelul trebuie întins ușor direct pe piele, în strat subțire. Nu este necesară masajul acestuia pe piele. Înainte de îmbrăcare, trebuie lăsat să se usuce timp de cel puțin 3-5 minute. După fiecare aplicare trebuie spălate mâinile cu apă și săpun, iar după uscarea gelului trebuie acoperit(e) cu îmbrăcăminte locul (locurile) de aplicare. Locul de aplicare trebuie spălat bine cu apă și săpun înainte de orice situație în care se anticipează contactul cu pielea altei persoane. Pentru mai multe informații privind spălarea după aplicarea dozei, vezi pct. 4.4 (subpct. Potențialul de transfer al testosteronului).

A nu se aplica pe zonele genitale, deoarece conținutul crescut de etanol poate provoca iritație locală.

Pentru a obține o primă doză completă, este necesară amorsarea rezervorului pompei. Pentru a face acest lucru, cu rezervorul în poziție verticală, trebuie apăsat mecanismul de activare lent și complet de trei ori. Gelul provenit de la primele trei activări trebuie aruncat în condiții de siguranță. Amorsarea pompei este necesară numai înainte de prima doză.

După procedura de amorsare, mecanismul de activare trebuie apăsat complet o singură dată pentru eliberarea a 1,25 g din acest medicament în palmă, iar apoi gelul trebuie aplicat pe partea superioară a brațelor și umerilor.

4.3 Contraindicații

Acest medicament este contraindicat:

- în caz de carcinom de prostată sau de glandă mamară cunoscut sau suspectat
- în caz de hipersensibilitate cunoscută la testosteron sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest medicament trebuie utilizat numai dacă hipogonadismul (hiper- și hipogonadotrofic) a fost demonstrat și dacă orice altă etiologie, responsabilă pentru simptome, a fost exclusă înaintea inițierii tratamentului. Deficitul de testosteron trebuie demonstrat clar prin mijloace clinice (regresia caracterelor sexuale secundare, modificarea aspectului corpului, astenie, libido scăzut, disfuncție erectilă etc.) și confirmată prin două determinări separate ale concentrației plasmatiche a testosteronului. În prezent, nu există un consens privind valorile de referință ale testosteronului în

funcție de vârstă. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere faptul că valorile plasmaticice fiziologice ale testosteronului scad pe măsura înaintării în vârstă.

Din cauza variabilității valorilor de laborator, toate măsurătorile testosteronului trebuie efectuate în același laborator.

Înainte de inițierea tratamentului cu testosteron, toți pacienții trebuie atent examinați, pentru a se exclude riscul unui cancer de prostată preexistent. Monitorizarea atentă și regulată a prostatei și a sânilor trebuie efectuată conform metodelor recomandate (tușeu rectal și dozare de antigen specific al prostatei (PSA) seric) la pacienții cărora li se administrează tratament cu testosteron, cel puțin o dată pe an, și de două ori pe an la pacienții vârstnici și la cei cu risc (acei pacienți cu factori de risc clinici sau familiali).

Hormonii androgeni pot accelera progresia cancerului de prostată în stadiu subclinic și a hiperplaziei benigne de prostată.

Acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu cancer cu risc de hipercalcemie (și hipercalciurie asociată), din cauza metastazelor osoase. La acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a calcemiei.

La pacienții cunoscuți cu insuficiență cardiacă, hepatică sau renală severă sau cu boală cardiacă ischemică, tratamentul cu testosteron poate cauza complicații severe, caracterizate prin edem însoțit sau nu de insuficiență cardiacă congestivă. În acest caz, tratamentul trebuie oprit imediat.

Testosteronul poate determina o creștere a tensiunii arteriale, iar acest medicament trebuie utilizat cu precauție la bărbații cu hipertensiune arterială.

Testosteronul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu trombofilie sau cu factori de risc pentru tromboembolism venos (TEV), întrucât există studii post-autorizare și raportări despre evenimente trombotice (de exemplu, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară, tromboză oculară) la acești pacienți în timpul terapiei cu testosteron. La pacienții cu trombofilie, au fost raportate cazuri de TEV chiar și în caz de tratament concomitent cu anticoagulante; de aceea, continuarea tratamentului cu testosteron după primul eveniment trombotic trebuie evaluată atent. În cazul în care tratamentul este continuat, trebuie luate măsuri suplimentare pentru a reduce la minimum riscul individual de TEV.

Concentrația de testosteron trebuie monitorizată la momentul inițial și la intervale regulate în timpul tratamentului. Medicii trebuie să ajusteze doza pentru fiecare pacient în parte, pentru a asigura menținerea concentrațiilor eugonadale de testosteron.

La pacienții aflați în tratament pe termen lung cu hormoni androgeni, trebuie monitorizați în mod regulat următorii parametri de laborator: hemoglobină și hematocrit (pentru a detecta policitemia), rezultatele testelor funcționale hepatice și profilul lipidic.

Experiența privind siguranța și eficacitatea utilizării acestui medicament la pacienții cu vârsta peste 65 ani este limitată. În prezent, nu există un consens cu privire la valorile de referință pentru testosteron specifice vârstei. Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare faptul că concentrațiile serice fiziologice de testosteron scad pe măsura înaintării în vârstă.

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu epilepsie și migrene, deoarece aceste afecțiuni se pot agrava.

Există rapoarte publicate privind riscul crescut de apnee în somn la pacienții cu hipogonadism cărora li s-au administrat esteri de testosteron, în special la cei cu factori de risc cum sunt obezitatea și bolile respiratorii cronice.

Ameliorarea sensibilității la insulină poate fi observată la pacienții tratați cu hormoni androgeni, ceea ce poate necesita scăderea dozelor de medicamente antidiabetice (vezi pct 4.5). Se recomandă monitorizarea glicemiei și HbA1c la pacienții cărora li se administrează hormoni androgeni.

Anumite semne clinice: iritabilitate, nervozitate, creștere ponderală, erecții prelungite sau frecvente pot indica expunerea excesivă la hormoni androgeni, ceea ce necesită ajustarea dozelor.

Dacă pacientul dezvoltă o reacție severă la locul aplicării, tratamentul trebuie reevaluat și, dacă este necesar, trebuie întrerupt.

În cazul dozelor crescute de hormoni androgeni exogeni, spermatogeneza poate fi suprimată prin inhibarea feedback-ului hormonului de stimulare foliculară (FSH) hipofizar, ceea ce poate provoca efecte adverse asupra parametrilor spermei, inclusiv asupra numărului spermatozoizilor.

Ginecomastia poate apărea ocazional și poate persista ocazional la pacienții tratați cu hormoni androgeni pentru hipogonadism.

Acest medicament nu trebuie utilizat de către femei, din cauza posibilelor efecte virilizante.

Sportivii trebuie preveniți asupra faptului că acest medicament conține o substanță activă (testosteron) care poate determina un rezultat pozitiv la testele de control anti-doping.

Potențialul de transfer accidental al testosteronului

Gelul cu testosteron poate fi transferat altor persoane prin contactul cutanat apropiat, în orice moment după administrare, determinând creșterea concentrațiilor plasmatiche de testosteron și posibil apariția reacțiilor adverse (de exemplu, creșterea pilozității faciale și/sau corporale, îngroșarea vocii, neregularități ale ciclului menstrual la femei și pubertate prematură și mărirea organelor genitale la copii) în cazul contactului repetat (androgenizare accidentală). Dacă apare virilizarea, tratamentul cu testosteron trebuie întrerupt imediat, până la identificarea cauzei.

Medicul trebuie să informeze cu atenție pacientul cu privire la riscul transferului de testosteron, de exemplu în timpul contactului fizic apropiat între indivizi, inclusiv copii și despre instrucțiunile privind siguranța (vezi mai jos).

Medicii curanți care prescriu acest medicament trebuie să acorde o atenție specială acestui punct „Transferul potențial de testosteron” în cazul pacienților cu risc major de a nu respecta aceste instrucțiuni.

Se recomandă următoarele precauții:

Pentru pacient:

- să se spele bine pe mâini cu apă și săpun după aplicarea gelului,
- să acopere zona de aplicare cu îmbrăcăminte (de exemplu, o cămașă cu mâneci lungi) după uscarea gelului,
- să spele zona de aplicare înainte de orice situație în care se preconizează contactul apropiat.

Pentru persoanele care nu sunt tratate cu acest medicament:

- în cazul contactului accidental cu acest medicament, persoana afectată trebuie să spele imediat zona afectată cu apă și săpun,
- să anunțe apariția semnelor de expunere excesivă la hormoni androgeni, cum sunt acneea sau modificarea pilozității.

Pacienții trebuie să aștepte cel puțin 1 oră între aplicarea acestui medicament și duș sau baie.

Femeile gravide trebuie să evite orice contact cu locurile de aplicare a acestui medicament. În cazul în care partenera este gravidă, pacientul trebuie să fie și mai atent la precauțiile pentru utilizare descrise mai sus (vezi și pct. 4.6).

Acest medicament conține 0,9 g alcool (etanol) în fiecare doză de 1,25 g gel.

Poate cauza senzație de arsură pe pielea cu leziuni.

Acest medicament este inflamabil înainte să se usuce pe piele.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

Din cauza modificărilor activității anticoagulante (creșterea efectului anticoagulantelor orale prin modificarea sintezei hepatice a factorului de coagulare și inhibarea competitivă a legării de proteinele plasmatic), se recomandă monitorizarea mai frecventă a timpului de protrombină și a raportului normalizat internațional (INR). Pacienții cărora li se administrează anticoagulante orale necesită monitorizare atentă în special la inițierea sau întreruperea administrării de hormoni androgeni.

Corticosteroizi

Administrarea concomitentă de testosteron și ACTH sau corticosteroizi poate crește riscul de apariție a edemului. În consecință, aceste medicamente trebuie administrate cu precauție, în special la pacienții cu afecțiuni cardiace, renale sau hepatice.

Analize de laborator

Interacțiuni cu analize de laborator: hormoni androgeni pot determina scăderea concentrațiilor de globulină care leagă tiroxina, având ca rezultat scăderea concentrațiilor serice de T₄ și creșterea gradului de captare a T₃ și T₄ pe rășini. Totuși, concentrațiile plasmatică ale hormonului tiroidian liber rămân neschimbate și nu există dovezi clinice de insuficiență tiroidiană.

Medicație antidiabetică

La utilizarea hormonilor androgeni s-au raportat modificări ale sensibilității la insulină, ale toleranței la glucoză, ale controlului glicemic, ale valorilor glicemiei și hemoglobinei glicozilate. La pacienții cu diabet zaharat este posibil să fie necesară reducerea medicației antidiabetice.

Aplicarea de creme sau loțiuni de protecție solară nu reduce eficacitatea.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Este posibil ca spermatogeneza să fie suprimată în mod reversibil cu acest medicament.

Sarcina

Acest medicament este destinat numai utilizării de către bărbați.

Acest medicament nu este indicat la femeile gravide, din cauza efectelor potențiale de virilizare a fătului.

Femeile gravide trebuie să evite orice contact cu locurile de aplicare a acestui medicament (vezi pct. 4.4). În cazul contactului, trebuie să se spele cu apă și săpun cât mai curând posibil.

Alăptarea

Acest medicament nu este indicat femeilor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Androgele 16,2 mg/g gel nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse clinice observate în cazul administrării acestui medicament utilizat la dozele recomandate au fost tulburările psihice și reacțiile cutanate la locul de aplicare.

b. Lista tabelară a reacțiilor adverse

Date din studii clinice

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate în studiul clinic de fază III, în regim dublu-orb, cu durata de 182 de zile, efectuat cu Androgele 16,2 mg/g, și mai frecvent în grupul tratat cu Androgele 16,2 mg/g (n = 234) decât în grupul la care s-a administrat placebo (n = 40).

Reacțiile adverse sunt clasificate după următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$; $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2 Frecvența reacțiilor adverse din studiul de fază III efectuat cu Androgele 16,2 mg/g gel

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse - Termeni preferați	
	Frecvente ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Tulburări psihice	Simptome emoționale* (schimbări de dispoziție, tulburare afectivă, furie, agresivitate, nerăbdare, insomnie, vise anormale, libido crescut)	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială malignă, hiperemie, flebită
Tulburări gastro-intestinale		Diaree, distensie abdominală, durere bucală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	Reacții cutanate* (acnee, alopecie, xerodermie, leziuni pe piele, dermatită de contact, modificări de culoare a părului, urticarie, hipersensibilitate la locul aplicării, prurit la locul aplicării)	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse - Termeni preferați	
	Frecvente ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului		Ginecomastie, tulburări la nivelul mameloanelor, durere testiculară, erecție crescută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edem ce lasă godeu
Investigații diagnostice	Creșterea valorii PSA, creșterea valorilor hematocritului și hemoglobinei	

* Evenimente grupate

Din cauza conținutului de etanol al medicamentului, aplicările frecvente la nivelul pielii pot provoca iritare și xerodermie.

Experiența după punerea pe piață

Tabelul de mai jos include reacții adverse identificate în timpul utilizării post-autorizare a acestui medicament, cât și alte reacții adverse raportate în literatura științifică în timpul tratamentelor orale, injectabile sau transdermice cu testosteron:

Reacțiile adverse sunt clasificate după următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$; $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse - termeni preferați			
	Frecvente ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	rare ($\geq 1/10,000$; $< 1/1,000$)	Foarte rare ($< 1/10,000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Neoplasm hepatic		Cancer de prostată (datele despre riscul de cancer de prostată asociat terapiei cu testosteron sunt neconcludente.)
Tulburări metabolice și de nutriție				Creștere a greutateii, modificări ale electroliților (retenție de sodiu, clor, potasiu, calciu, fosfat anorganic și apă) în timpul tratamentului cu doză mare și/sau prelungit
Tulburări psihice				Nervozitate, depresie, ostilitate
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Apnee în somn
Tulburări hepatobiliare			Icter colestatic	

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				Acnee, seboree, calviție
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Crampe musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare				Obstrucție urinară
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului		Priapism		Modificări ale libidoului, frecvență crescută a erecțiilor; în general, terapia cu doze mari de testosteron întrerupe sau reduce în mod reversibil spermatogeneza, reducând astfel dimensiunea testiculelor; anomalii ale prostatei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				Administrarea testosteronului în doză mare sau pe termen lung poate crește ocazional retenția de apă și apariția edemelor; pot să apară reacții de hipersensibilitate Din cauza conținutului în etanol al medicamentului, aplicațiile frecvente pe piele pot cauza iritații și xerosis.
Investigații diagnostice	creșterea valorilor hematocritului, creșterea numărului de eritrocite, creșterea valorilor hemoglobinei		Anomalii ale testelor funcției hepatice	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Valorile serice ale testosteronului trebuie măsurate dacă sunt observate semne clinice și simptome ce indică supraexpunerea la hormoni androgeni. De asemenea, în cazul raportărilor de supradozaj cu acest medicament, a fost observată iritație la locul aplicării.

Tratament

Tratamentul supradozajului constă în spălarea imediată a locului aplicării și întreruperea tratamentului dacă este recomandat de către medicul curant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Androgeni, codul ATC: G03BA03.

Hormonii androgeni endogeni, testosteronul, secretat de către testicule, și metabolitul său principal DHT, sunt responsabili pentru dezvoltarea organelor genitale externe și interne și pentru menținerea caracteristicilor sexuale secundare (stimulează creșterea părului, îngroșarea vocii, dezvoltarea libidoului). De asemenea, hormonii androgeni au un efect asupra anabolizării proteinelor, asupra dezvoltării mușchilor scheletici și distribuției țesutului adipos, și reduc excreția urinară a azotului, a sodiului, potasiului, clorului, fosfatului și apei.

Testosteronul scade secreția hipofizară de gonadotropine.

Efectele testosteronului asupra anumitor organe țintă apar după conversia la nivel periferic a testosteronului în estradiol, care se leagă apoi de receptorii estrogenici în nucleele celulelor țintă, de exemplu în celulele hipofizei, celulele adipoase, celulele cerebrale, osoase și celulele testiculare Leydig.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția percutanată a testosteronului după administrarea acestui medicament se situează între 1% și 8,5%.

În urma absorbției percutanate, testosteronul difuzează în circulația sistemică și asigură concentrații relativ constante pe parcursul unui ciclu de 24 ore.

Concentrațiile plasmatiche de testosteron cresc de la prima oră după aplicare, ajungând la starea de echilibru din ziua a doua. Modificările zilnice ale concentrațiilor testosteronului sunt astfel de o amplitudine similară celor observate în timpul ritmului circadian pentru testosteronul endogen. Administrarea transdermică evită astfel valorile maxime de distribuție plasmatică, produse prin injectare. Spre deosebire de tratamentul cu hormoni androgeni administrați oral, nu determină concentrațiile hepatice suprafiziologice ale steroizilor.

Administrarea a 5 g din acest medicament determină o creștere medie a concentrației plasmatiche de testosteron de aproximativ 2,3 ng/ml (8,0 nmol/l).

La întreruperea tratamentului, concentrațiile de testosteron încep să scadă după aproximativ 24 ore de la ultima administrare. Concentrațiile de testosteron revin la valorile inițiale după aproximativ 72 până la 96 ore de la ultima administrare.

Metaboliții activi majori ai testosteronului sunt dihidrotestosteronul și estradiolul.

Testosteronul se excretă în principal în urină sub formă de metaboliți conjugați ai testosteronului, iar o cantitate mică se excretă sub formă nemodificată în materiile fecale.

În studiul de fază III, în regim dublu-orb, la sfârșitul perioadei de 112 zile de tratament, în timpul căreia doza acestui medicament a putut fi modificată pe baza concentrațiilor totale de testosteron, 81,6% (ÎÎ 75,1-87,0%) dintre bărbați prezentau concentrații totale de testosteron în intervalul normal pentru bărbați tineri cu concentrații eugonadale (300-1000 ng/dl). La pacienții cu o doză zilnică a acestui medicament, concentrația medie (\pm AS) zilnică de testosteron în ziua 112 (C_{med}) a fost 561 (\pm 259) ng/dl, valoarea medie a C_{max} a fost 845 (\pm 480) ng/dl, iar valoarea medie a C_{min} a fost 334 (\pm 155) ng/dl. Concentrațiile corespondente în ziua 182 (perioada în regim dublu-orb) au fost: C_{med} 536 (\pm 236) ng/dl, valoarea medie a C_{max} 810 (\pm 497) ng/dl, iar valoarea medie a C_{min} 330 (\pm 147) ng/dl.

În studiul de fază III, în regim deschis, la sfârșitul perioadei de 264 zile de tratament, în timpul căreia doza acestui medicament a putut fi modificată pe baza concentrațiilor totale de testosteron, 77% (ÎÎ 69,8-83,2%) dintre bărbați prezentau concentrații totale de testosteron în intervalul normal pentru bărbați tineri cu concentrații eugonadale (300-1000 ng/dl). La pacienții cărora li s-a administrat o doză zilnică din acest medicament, concentrația medie (\pm AS) zilnică de testosteron în ziua 266 (C_{med}) a fost 459 (\pm 218) ng/dl, valoarea medie a C_{max} a fost 689 (\pm 414) ng/dl, iar valoarea medie a C_{min} a fost 305 (\pm 121) ng/dl. Concentrațiile corespondente în ziua 364 (perioada prelungită în regim deschis) au fost următoarele: C_{med} 454 (\pm 193) ng/dl, valoarea medie a C_{max} 698 (\pm 382) ng/dl, iar valoarea medie a C_{min} 302 (\pm 126) ng/dl.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat că testosteronul nu are efect mutagen *in vitro* utilizând modelul mutației inverse (testul Ames) sau celule ovariene de hamster. În studiile efectuate la animale de laborator, s-a evidențiat o legătură între tratamentul cu hormoni androgeni și anumite tipuri de cancer. Datele experimentale la șobolan au evidențiat creșterea incidenței carcinomului de prostată după tratamentul cu testosteron.

Este cunoscut faptul că hormonii sexuali facilitează dezvoltarea anumitor tumori induse de agenți carcinogeni cunoscuți. Importanța acestor constatări și riscul efectiv la om nu este cunoscută.

S-a raportat că administrarea de testosteron exogen suprimă spermatogeneza la șobolani, câini și primat non-umane, supresia fiind reversibilă la încetarea tratamentului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbomer 980
Miristat de izopropil
Etanol 96%
Hidroxid de sodiu 0,1N
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipient multidoză (format dintr-un rezervor din polipropilenă cu un săculeț cu un strat protector din PEJD) cu o pompă dozatoare, care conține 88 g de gel și eliberează minim 60 de doze.

Mărimi de ambalaj:

1 recipient per cutie

Furnizat în ambalaje de 1, 2, 3 sau 6 recipiente

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Besins Healthcare
Avenue Louise 287, 1050 Brussels
Belgia

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13859/2021/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Aprilie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2021